# Ueber Haemophilie

**Inaugural-Dissertation**

zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät der Ruprecht-Karls-Universität
in Heidelberg

Vorgelegt von

**Eugen Tartter**

1930
Gedruckt in der
Buchdruckerei W. Blanck & Jöckle
Inhaber H. Pfeifer u. H. Weßbecher
Bergzabern (Pfalz)

Digitized by the Internet Archive
in 2025

https://archive.org/details/ueberhaemophilie0005unse

Gedruckt mit Genehmigung der medizinischen Fakultät
der Universität Heidelberg

Dekan: Prof. Dr. Schmincke

Referent: Prof. Dr. Enderlen

Die Bluterkrankheit oder Haemophilie hat schon seit vielen Jahrhunderten die medizinische Forschung beschäftigt und ist häufig zum Gegenstand literarischer Erörterung gemacht worden. Genauere Kunde über diese Krankheit hat uns erstmals der Araber Abulcasis etwa um das Jahr 1100 n. Chr. gegeben. Im ferneren, besonders von der Wende des 17. Jahrhunderts ab, hat dieses unheimliche Leiden in den Kreisen der medizinischen Welt immer wieder von sich reden gemacht, in der Hauptsache wohl deswegen, weil es nie gelang, umfassende Klarheit über ihr Wesen zu bekommen und weil alle Methoden, eine Heilung zu erzielen, ohne nennenswerte Erfolge blieben. Das geheimnisvolle Dunkel, das über dieser Krankheit schwebte, war ganz dazu angetan, stets die medizinische Forschung zu beschäftigen, um endlich Aetiologie und Pathogenese der Haemophilie zu klären und dann auch Mittel und Wege zu finden, diesem Uebel der Menschheit in therapeutischer Hinsicht energisch zu begegnen. So verfügen wir heute über eine recht umfangreiche Literatur dieser höchst rätselhaften Krankheit.

In neuerer Zeit ist durch die Anwendung einer neuen Behandlungsmethode das Haemophilieproblem in ein akutes Stadium eingetreten. Wir werden zum Schluss dieser Abhandlung noch näher auf die therapeutische Frage eingehen. Zunächst sei versucht, die Bluterkrankheit, wie sie sich in der Beleuchtung der bisher erzielten Forschungsergebnisse darbietet, in Kürze zu veranschaulichen.

Die Bezeichnung „Haemophilie“ ist zu Anfang des 19. Jahrhunderts von S c h ö n l e i n eingeführt worden. Haemophilie bedeutet Blutungsneigung und ist, so verstanden, nur das Symptom einer Krankheit, das auch bei anderen Formen der haemorrhagischen Diathese vorkommt. Was man jedoch unter dem eigentlichen scharf umschriebenen Krankheitsbild der Haemophilie verstehen soll, dafür hat

schon Grandidier zur Feststellung der Diagnose folgende Hauptmerkmale gefordert:

1. Erbliche kongenitale Entstehung,
2. Neigung zu heftigen, teils spontanen, teils traumatischen Blutungen, die in der Regel das ganze Leben hindurch anhält und nicht an ein bestimmtes Organ gebunden ist;
3. Gelenkschwellungen und Gliederschmerzen.

Zur Zeit Grandidier's war es nun weit schwieriger, eine genaue Abgrenzung anderen ähnlichen Krankheitserscheinungen gegenüber zu treffen, da die haematologischen Untersuchungsmethoden, über die wir heutzutage verfügen, damals noch nicht bekannt waren. Sämtliche Autoren nach Grandidier waren immer darauf bedacht, dem Begriff der Bluterkrankheit möglichst enge Grenzen zu setzen, um die echte Haemophilie von anderen Krankheitsbildern, die mit den gleichen Erscheinungen einhergehen, scheiden zu können. Opitz hat neuerdings in seiner Abhandlung als typische Kennzeichen der Haemophilie folgende 4 Punkte festgelegt:

1. Ganz bestimmte Vererbungsgesetze,
2. ausschliessliche Beschränkung auf das männliche Geschlecht,
3. starke Gerinnungsverzögerung des Blutes,
4. die Persistenz dieser Konstitutionsanomalie meist das ganze Leben hindurch.

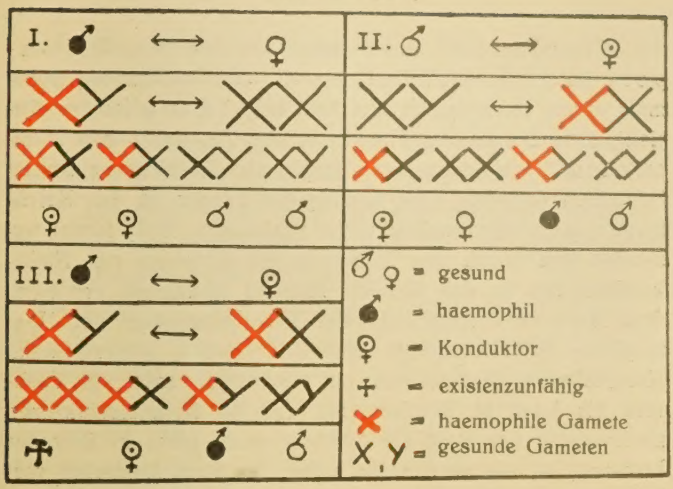
Die Haemophilie ist — wie sie auch Opitz bezeichnet hat — eine Konstitutionsanomalie, die nach ganz bestimmten Vererbungsgesetzen von Generation zu Generation übertragen wird. Sie offenbart sich hauptsächlich in einer ausgesprochenen Blutungsneigung, die zuweilen recht bedrohliche Formen annehmen kann und nicht selten den Tod durch Verbluten herbeiführt. Behaftet mit dieser erblichen Belastung sind nur die Männer. Bei ihnen tritt dieses Erbübel manifest zu Tage, sie sind der Gefahr der Verblutung ausgesetzt. Die Frauen dagegen, die aus einer Bluterfamilie stammen, sind selbst keine Bluter, besitzen aber die Fähigkeit, diese Krankheit auf ihre Nachkommen-

schaft zu übertragen. Man nennt sie darum Konduktoren. Einige Autoren vertreten allerdings die Ansicht, dass eine ausgesprochene Neigung zur Blutung gelegentlich auch beim Weibe vorkomme, und behaupten sogar, solche Fälle beobachtet zu haben. Auf diesen Punkt wollen wir erst später eingehen und uns zunächst mit dem Gesetz der Vererbung bei der Haemophilie befassen.

Der Gang der Vererbung ist höchst sonderbar und hat von jeher das Interesse der Forscher gefesselt; es war doch eigenartig, dass gewissermassen Bluter von äusserlich Gesunden abstammten und Bluter selbst wieder gesunde Nachkommenschaft erzeugten. Nasse stellte 1820 ein für die Haemophilie empirisches Vererbungsgesetz auf, das folgendermassen lautet: „— — — Frauen aus jenen Bluterfamilien übertragen von ihren Vätern her, auch wenn sie an Männer aus anderen, mit jener Neigung nicht behafteten Familien verheiratet sind, ihren Kindern die Neigung, an ihnen selbst aber und überhaupt an einer weiblichen Person äussert sich eine solche Neigung niemals." Diese Regel war für die Forschung des Vererbungsganges bei der Haemophilie von fundamentaler Bedeutung und wurde von vielen Autoren der damaligen Zeit anerkannt und auch vertreten. 1877 trat W. Lossen mit einer neuen Formulierung eines Vererbungsgesetzes an die Oeffentlichkeit. Er gab seinem Gesetz folgenden Wortlaut: „— — — die Anlage zur Blutung wird nur durch die Frauen übertragen, die selbst keine Bluter sind; nur Männer sind Bluter, vererben aber, wenn sie Frauen aus gesunder Familie heiraten, die Bluteranlage nicht." Lossen stützt seine Anschauung in der Hauptsache auf Beobachtungen an dem Stammbaum Mampel aus Kirchheim und ähnlichen, die denselben Vererbungsgang wie der Mampel'sche Stammbaum aufweisen. Vergleicht man sein Vererbungsgesetz mit dem von Nasse, so läßt sich eine gewisse Abweichung feststellen. Lossen behauptet, dass Bluter, wenn sie Frauen heiraten, die nicht aus einer Bluterfamilie stammen, also keine Konduktoren sind, die Bluteranlage nicht vererben. Es sind somit nach seiner

Anschauung „blutende Bluterenkel" ausgeschlossen. Damit soll gesagt werden, dass die Söhne eines Bluters immer gesund sind, während die Töchter jedoch Konduktoren sein und die Bluteranlage wieder weiter vererben können. Diese Art der Deutung des Vererbungsgesetzes der Haemophilie trifft im Mampel'schen Stammbaum tatsächlich zu. Nach der Nasse'schen Formulierung des Gesetzes dagegen bestünde die Möglichkeit, dass der blutende Vater seinen Söhnen die Bluteranlage vererbt. Es sind auch in der Tat Stammbäume vorhanden, an denen das zuzutreffen scheint. Doch lassen diese alten, zum grössten Teil nachträglich rekonstruierten Stammbäume den Zweifel aufkommen, ob schliesslich nicht doch einige als gesund vermerkte Ehefrauen in Wirklichkeit Konduktoren waren. Diese Vermutung liegt um so näher, als zwischen haemophil belasteten Individuen, gerade durch deren Veranlagung, Verwandtenehen sehr begünstigt werden. Es ist begreiflich, dass Angehörige einer Blutersippe höchst selten durch Heirat in eine mit dem Uebel nicht behaftete Familie Eingang finden. Dieser, man kann wohl sagen, unfreiwilligen Inzucht wird durch den weiteren Umstand, dass solche Bluterfamilien meist in fast gänzlich von der Aussenwelt abgeschnittenen Gebirgsdörfern ansässig sind, nachhaltig Vorschub geleistet.

In jüngster Zeit neigten die Autoren der Lossen'schen Fassung zu. Bauer nimmt sie in seiner Hypothese vom biologischen Vererbungsgang der Haemophilie ebenfalls als Ausgangspunkt. Nach seiner Theorie, die er auf seine im Wege eingehender Durchforschung von 233 Haemophiliestammbäumen gewonnenen Ergebnisse stützt, stellt die Haemophilie sich als ein geschlechtsgebundener, rezessiver Erbfaktor dar. Mit Hilfe des von ihm eingesetzten Letalfaktors gelingt es ihm, einen schematischen Haemophiliestammbaum zu konstruieren, der tatsächlich sich mit jedem einwandfreien Stammbaum einer Bluterfamilie vollkommen deckt. Er vermag damit auch zu erklären, warum Bluterinnen in den Haemophiliestammbäumen absolut fehlen




**Die theoretischen Kombinationsmöglichkeiten bei der Haemophilievererbung nach K. H. Bauer.**

(Die Bestimmung des Geschlechts steht mit der Verteilung differenter Chromosome in ursächlichem Zusammenhang. Nach der Vererbungsbilogie haben wir für das Weib eine homozygote, XX, für den Mann eine herterozygote XY Form. Der Haemophiliefaktor ist nach Bauer an den Geschlechtsfaktor gekoppelt und in das X-Chromosom verlegt. Nach obigem Schema sind verschiedene Kombinationsmöglichkeiten zwischen der Homozygote und der Heterozygote gegeben. Trifft z. B. ein mit dem Haemophiliefaktor gebundenes X, das wir mit X' (rot) bezeichnen wollen, mit einem Y zusammen, so resultiert eine X'Y-Zygote, also ein Bluter. Kommt es zur Vereinigung eines kranken X' und eines gesunden X, so vermag das letztere seinen mit dem Haemophiliefaktor behafteten Paarling zu überdecken, d. h. bei dem betr. Individuum wird die Krankheit nicht manifest sein, sondern latent bleiben. Das ist also ein Konduktor. Treffen nun zwei Kranke X (X' X') zusammen, so ist eine Ueberdeckung innerhalb der Zygote unmöglich. Wir bekämen also eine manifest kranke Frau. Da aber Bauer den Haemophiliefaktor als Letalfaktor bezeichnet, so ist nach seiner Theorie eine solche Zygote nicht lebensfähig und stirbt unmittelbar nach der Amphimixis ab).

Klug hat 1927 den Stammbaum der Familie Mampel, der in der medizin. Literatur wohl bekannt ist, nochmals genau nachgeprüft und berichtigt. Klug ist der Ansicht, dass Bauer's Theorie in der Tat durch den Mampel'schen Stammbaum seine empirische Bestätigung findet, besonders dadurch, dass haemophile Frauen in den Kirchheimer Konduktorenehen nicht vorhanden sind; ferner erscheint ihm durch den Nachweis der Existenz von Nichtkonduktoren in der Familie Mampel genügend erwiesen, dass Bauer's mendilistischer Vererbungsgang der Haemophlilie auf Richtigkeit beruhe. Er konnte seinerseits im Mampel'schen Stammbaum mit Sicherheit unter 58 Töchtern bis jetzt 14 Konduktoren und 10 Nichtkonduktoren nachweisen; der Rest der Töchter kann nicht in Betracht kommen, da sie noch nicht bezw. bis jetzt kinderlos verheiratet sind. Ein anderer Teil ist frühzeitig gestorben.

Bauer geht bei seiner Erklärung des biologischen Vererbungsgesetzes von den Chromosomen aus und verwendet für das Haemophilieproblem die Lehre von dem sog. Letalfaktor, welchen er geschlechtsgebunden rezessiv dem Haemophiliefaktor gleich setzt. An dieser Stelle ist es unmöglich, Bauer's Vererbungsgesetz eingehender zu behandeln; vermerkt seien nur seine resultierenden Gesetze:

1. Ein haemophiler Vater hat mit einer gesunden Mutter äusserlich nur gesunde Kinder, alle Söhne sind gesund, alle Töchter sind Konduktoren.

2. Ein Konduktor hat mit einem gesunden Manne zur Hälfte haemophile, zur Hälfte gesunde Söhne, von den Töchtern die Hälfte Konduktoren, die Hälfte frei von der Anlage.

3. Ein haemophiler Mann hat mit einem Konduktor nur Konduktoren als Töchter, aber die Hälfte der Söhne gesund, die Hälfte haemophil.

4. Nur Männer sind haemophil, haemophile Frauen sind ummöglich (in heterozygoter Form wird der Haemophiliefaktor überdeckt, in homozygoter Form bedingt er Existenzunfähigkeit des befruchteten Eies).

5. Der haemophile Sohn eines haemophilen Vaters kann seine Haemophilie nur von einem Konduktor erhalten haben.

6. Haemophile Väter vererben nur durch ihre Töchter, Konduktoren durch ihre Töchter und haemophile Söhne.

7. Gesunde Söhne und gesunde Töchter (Nichtkonduktoren) von haemophilen Vätern wie von Konduktoren haben gesunde Nachkommenschaft.

Vergleichen wir diese Sätze (Nasse. Lossen), die sich aus den empirischen Vererbungsregeln und den Stammbäumen ableiten lassen, mit den obigen Gesetzen Bauer's, so müssen wir tatsächlich zugestehen, dass diese Theorie bis jetzt am befriedigendsten das Haemophilieproblem auf erbbiologischem Wege zu lösen vermag.

Ein auffallendes Moment ist der Kinderreichtum in den grossen Bluterfamilien. Im Mampel'schen z. B. finden sich Familien mit 8, 10, 13, ja sogar 19 Kindern. Klug betont allerdings, dass die jüngsten Generationen der Kirchheimer Bluterfamilien nicht mehr mit diesen enorm hohen Kinderzahlen gesegnet sind und meint, diese Erscheinung vielleicht auf schlechte wirtschaftliche Lage zurückführen zu können. Fast alle Autoren, die sich mit der Haemophilie befasst haben, sind darin einig, dass tatsächlich allen Bluterfamilien eine erhöhte Geburtenziffer eigen ist. Einige versuchten es damit zu erklären, dass in diesen Familien eine besondere Fruchtbarkeit herrsche. Andere halten diesen Kinderreichtum für beabsichtigt, seien doch solche Familien, die von ihrer schweren erblichen Belastung wissen, verständlicherweise von dem Wunsche beseelt, auch gesunde Kinder zu zeugen, zumal im jugendlichen Alter mit einer grossen Kindersterblichkeit von vornherein zu rechnen ist.

Zu den Hauptmerkmalen der Haemophilie gehört die abnorme Neigung zu Blutungen, die manchmal bei nur geringfügigen Verletzungen Stunden, ja Tage lang unstillbar andauern. Diese Blutungen kommen nicht etwa aus größeren Gefäßen, sondern sind rein parenchymatöse. Un-

aufhörlich sickert das Blut weiter und kommt meist erst dann zum Stillstand, wenn der Patient schon hochgradig anaemisch geworden ist. Oft ist auch schon Tod durch Verbluten erfolgt. Diese haemophile Blutsneigung kann sich schon kurz nach der Geburt durch Darm- und Nabelschnurblutungen offenbaren. Im weiteren Verlauf ihres Daseins haben die Bluter an immer rezidivierenden Weichteil- und Gelenkblutungen zu leiden. Aus dem leichtesten Anstoss an irgend welche harte Gegenstände können sie Hautblutungen und Haematome davontragen. Die Blutungen in die Gelenke, die teils spontan, teils nach Trauma auftreten können, bewirken eine Veränderung des Gelenkknorpels; daraus resultiert nicht selten eine Flexionskontraktur der befallenen Extremität. Bevorzugte Blutungsstellen sind die Schleimhäute von Nase und Mund.

Die lange Dauer der Blutungen hat als Ursache eine verlängerte Gerinnungszeit des haemophilen Blutes. Die Blutungszeit — das ist die Zeit, die vergeht, bis eine mit der Frank'schen Nadel gesetzte Schnepperwunde nicht mehr blutet — hingegen ist in den meisten Fällen normal. Opitz vertritt neuerdings die Ansicht, dass eben bei diesen kleinsten Verletzungen mit unebenen Wundrändern doch wohl eine Kontraktilität der Kapillaren angenommen werden müsse.

Die spontanen oder traumatischen haemophilen Blutungen erklären die jüngeren Autoren mit einer leichten Zerreissbarkeit oder Durchlässigkeit der Gefässe. Sie berufen sich dabei auf die Beobachtung, dass Haematome und kleinste Hautblutungen schon durch Fingerdruck, Klopfen und leichten Druck der Strumpfbänder nachzuweisen seien. Als direkten Beweis für eine leichte Lädierbarkeit der Kapillaren führen sie das positive Ergebnis bei dem Saugglockenversuch ins Feld. Als überall negativ bei echter Haemophilie erwies sich der Rumpel-Leede'sche Stauungsversuch.

Wenden wir uns nunmehr der Pathogenese der Haemophilie zu. Die Bestrebungen auf pathologisch-anatomischer Grundlage das Wesen der Bluterkrankheit zu er-

forschen, sind alle ohne Erfolg geblieben, da bei den Autopsien durchaus keine Anomalien festzustellen waren, die mit dieser Krankheit hätten in kausale Beziehung gebracht werden können. Einige ältere Autoren wollen allerdings eine Verdünnung und fettige Degeneration der Arterienwandungen angetroffen haben, andere glaubten in der Hypertrophie des linken Ventrikels und in der Engigkeit der Gefässe ein Charakteristikum der Haemophilie sehen zu können. Auf diesen Obduktionsergebnissen, die wohl auch reine Zufallsbefunde gewesen sein mögen, basieren die älteren Ansichten über das Wesen dieser Krankheit; obendrein verstand man die Neigung zu haemophilen Blutungen als Folge entweder eines Mangels an funktionsfähigen Erytrocyten oder einer toxischen Infektionskrankheit oder gar — nach französischer und italienischer Auffassung, einer luischen Dystrophie.

Bahnbrechend leitete Sahli die neue Aera ein, indem er auf Grund seiner Versuche erkannte, dass nicht eine Anomalie des Gefässystems, sondern eine Gerinnungsverzögerung des Blutes das Hauptübel der Haemophilie sei. Allerdings hatten schon ältere Autoren die Beobachtung gemacht, dass das haemophile Blut nicht gerinne. Sie konnten sich jedoch mit ihren Ansichten den bereits oben erwähnten Theorien gegenüber nicht durchsetzen. So blieb es Sahli vorbehalten, die grundlegende Feststellung zu machen, dass das Haemophilieproblem und das Blutgerinnungsproblem sehr eng mit einander verknüpft seien.

Zur Erklärung der Pathologie der haemophilen Blutgerinnung halten wir es für angebracht, die einzelnen Theorien über den Gerinnungsvorgang des normalen Blutes kurz zu streifen. Eine ganze Reihe von Forschern hat sich in jüngerer Zeit mit dem Blutgerinnungsproblem befasst; die Anschauungen weichen sehr von einander ab oder widersprechen sich gar. Nolf und seine Anhänger suchen den Blutgerinnungsprozess auf physikalisch-chemischem Wege zu deuten. Morawitz dagegen tritt für die fermentative Theorie ein. Seine Ansicht ist in Deutschland allgemein anerkannt.

Nach Morawitz sind im Normalblut Thrombogen, Calciumsalze und Fibrinogen praeformiert vorhanden. Die Thrombokinase dagegen ist an die Blutzellen und überhaupt an die Körperzellen gebunden und wird sekundär erst durch einen Fremdkörperreiz frei. Die Blutgerinnung verläuft in zwei Phasen. Zuerst aktiviert das Ferment Thrombokinase in Anwesenheit von Calciumsalzen das Thrombogen und es kommt zur Bildung des Thrombins. Dieses wiederum bildet mit dem Fibrinogen das Fibrin. Im Blut findet sich ausserdem eine gerinnungshemmende Substanz, das Antithrombin. Es dient der Verhütung einer Gerinnung innerhalb des Gefässystems. Das Gebundensein der Thrombokinase und der fehlende Fremdkörperreiz lassen übrigens ohnehin schon bei den glatten Gefässwandungen eine Gerinnung nicht zu.

Will man die Zeit feststellen, in der normales Blut anfängt zu gerinnen, so bringt man ungefähr 1 ccm Venenblut in ein gekrümmtes Uhrenglas und fährt in Abständen von einer halben Minute mit einem fein ausgezogenen Glasstäbchen durch die Blutmasse. Nach Verlauf von 4 bis 6 Minuten bleibt normalerweise zum ersten Mal ein Fibrinfädchen an dem Stäbchen hängen, was den Eintritt der Gerinnung bezeichnet.

Bei haemophilem Blut spielt sich abgesehen von der manchmal kolossal verlängerten Gerinnungszeit auch der ganze Vorgang der Coagulation in recht sonderbarer Weise ab. Zunächst setzen sich die roten Blutkörperchen nieder und am Boden des Uhrglases bildet sich ein flächenhaftes Gerinnsel. Das darüber stehende Plasma dagegen wird erst später fest. Die normale Gerinnungszeit wird dabei manchmal um das 10- bis 20-fache überschritten. Auffallend ist, dass bei den gleichen Patienten in blutungsfreien Intervallen die Gerinnungszeit bisweilen sehr variiert, wofür man bis jetzt noch keine plausible Erklärung finden konnte. Sahli hat gelegentlich beobachtet, dass nach einer ausgiebigen Blutung bei manchen Fällen die Gerinnungszeit sich wieder der Norm nähern kann. Es erhebt sich nun die Frage, welchem von den in Betracht

kommenden Faktoren der Blutgerinnung ist die haemophile Gerinnungsstörung zuzuschreiben? Einer grossen Menge von sehr exakten Versuchsergebnissen haben wir es zu verdanken, dass wir heute in diesem Punkt einigermassen Klarheit besitzen. Die Autoren waren sich von jeher darin vollkommen einig, dass Fibrin bezw. Fibrinogen in der gleichen Menge wie beim normalen Blut vorhanden sei. Nach Klinger und Wöhlisch ist es ausserdem keinerlei Veränderung in seiner Beschaffenheit unterworfen. Ebenso finden sich die Calciumsalze in normalen Quantitäten vor. Dass Antithrombin schon im normalen Blut als gerinnungshemmender Faktor fungiert, hat den Gedanken nahegelegt, es könne wohl eine starke Vermehrung dieses Stoffes für die Gerinnungsverzögerung beim haemophilen Blut den Ausschlag geben. Diese Auffassung verteidigen mit besonderem Nachdruck Weil-Paris und Broca, sie verfehlen auch nicht, durch experimentelle Untersuchungen Beweise dafür zu erbringen, dass bei der Haemophilie das Antithrombin vermehrt sei. Sahli, Morawitz und Lossen hinwiederum fanden übereinstimmend eine Verminderung dieser Substanz; eine Nachprüfung der Weil'schen und Broca'schen Experimente ergab überraschend bedenkliche versuchstechnische Fehler. Sie konnten beweisen, dass Antithrombin nicht als ursächlicher Faktor der Gerinnungsstörung in Betracht kommt. Da nun weder ein Calcium- oder ein Fibrinogenmangel noch eine Antithrombinvermehrung Schuld an der haemophilen Gerinnungsverzögerung waren, konnte nur noch das Thrombin oder seine Muttersubstanzen, das Thrombogen oder die Thrombokinase in Frage kommen. Die von Sahli angestellten Versuche erbrachten ein Vorhandensein von Thrombin in normaler Menge. Das Gleiche fanden nach ihm Morawitz, Lossen, Schloessmann, Nolf und Opitz, sodass die Indifferenz des Thrombins einwandfrei feststand.

Sahli behauptet, der Grund für die Gerinnungsverzögerung des Haemophilieblutes sei ein Mangel an Thrombokinase, welch' letztere aber in hinreichender Menge für

die Blutgerinnung unerlässlich sei. Für die mangelnde Thrombokinase-Abscheidung macht er vor allem die Gefässwand und Blutzellen verantwortlich, ausserdem die Gewebszellen des ganzen Organismus. Nach seiner Vorstellung hätte also die Haemophilie als eine Anomalie der fermentativen Tätigkeit des Protoplasmas zu gelten, von der alle Gewebe des gesamten Organismus betroffen seien. Morawitz und Lossen waren kurze Zeit später tatsächlich imstande, die Richtigkeit der Sahli'schen Behauptung nachzuweisen und vertraten somit gleichfalls den Standpunkt, dass bei der Haemophilie die Bildung des Fibrinfermentes durch mangelnde Thrombokinase erschwert sei.

In jüngerer Zeit nehmen die Autoren an, dass nicht ein vollkommenes Fehlen von Thrombokinase, sondern nur deren verlangsamte Bildung die Gerinnungsverzögerung heraufbeschwört; denn bei genügend langem Stehen kommt ja das Haemophilieblut schliesslich doch zur Gerinnung. Opitz und Zweig führen den Beweis, dass es gelingt, durch Zusatz von Blättchen aus normalem Blut zu Haemophilieblut eine beschleunigte Gerinnung zu erzielen. Da nun in Uebereinstimmung mit noch anderen Autoren die Blutblättchen der Bildungsort der Thrombokinase sind, muss in diesem Stoff der Defekt liegen; Thrombokinase ist aber auch nachweislich in den Blättchen haemophilen Blutes enthalten. Offentsichtlich unterliegt es einer erschwerten Abscheidung. Diese verursacht sodann die bei echter Haemophilie typische Gerinnungsverzögerung. Einige Autoren glaubten den Thrombokinasemangel auf eine geringe Anzahl von Blättchen zurückzuführen zu können. Ihre Meinung erwies sich als nicht stichhaltig; denn Sahli, Morawitz, Lossen und Fonio haben, im Gegenteil, für das Vorhandensein der Blättchen normale, manchmal sogar erhöhte Werte beobachtet. Die Zahl der Leukocyten ist keiner Veränderung unterworfen; allenfalls wird in manchen Fällen eine mässige Lymphocytose vorgefunden, der aber weiter keine besondere Bedeutung zukomme. Die Bestimmung des Haemoglobins und der Erythrocytenzahl ergab im blutungsfreien Intervall durchaus normale Werte.

Die Versuche, die in letzter Zeit in chemischer, mineralogischer und serologischer Richtung mit Haemophilieblut angestellt wurden, erbrachten keine nennenswerte Resultate, dürfen aber noch nicht als abgeschlossen angesehen werden.

Was wir bis dahin über das Krankheitsbild der Haemophilie erörtert haben, sind die typischen Erscheinungen dieser Konstitutionsanomalie gewesen, in der Hauptsache beobachtet an Blutern, die nachweislich einem Bluterstammbaum angehörten, die Krankheit also in ihrer ererbten Form in sich trugen. Man hat, wie allgemein bekannt sein dürfte, gelegentlich schon haemophile Individuen angetroffen, die nicht erblich belastet waren, trotzdem aber die gleichen Erscheinungen wie die bei echter Haemophilie beobachteten zur Schau trugen. Es handelt sich hierbei um sog. sporadische Fälle. Grandidier will eine erhebliche Anzahl solcher Fälle gefunden haben; doch befinden sich unter diesen zweifellos sehr viele, die entweder trotz Anamnese mit ererbter Haemophilie behaftet waren, oder solche mit irgend einer haemorrhagischen Diathese, die mit Haemophilie ausser der Blutungsneigung nichts gemein hat. In neuerer Zeit hat Schloessmann sich um die Aufspürung der sporadischen Haemophilie verdient gemacht. Er weist darauf hin, dass man leicht irregeführt werden könne, da man in den meisten Fällen die Anamnese nur von ein oder zwei Generationen — und die manchmal nur sehr mangelhaft — erheben kann. Trotzdem gelingt es ihm, zweifelsfreie sporadische Fälle anzuführen. Eine Erklärung für das Vorkommen solcher Fälle gibt es zur Zeit noch nicht. In analoger Weise läge ganz folgerichtig das Auftreten sporadischer Konduktoren durchaus im Bereich der Möglichkeit. Doch darüber besitzen wir bis heute keine Anhaltspunkte. Die Vererbung der Bluteranlage eines sporadisch-haemophilen Mannes konnte nicht bewiesen werden. Die sporadische Haemophilie kann regelmässig mit denselben schweren Krankheitserscheinungen einhergehen wie die echte. Weil will allerdings einen bei beiden verschieden verlaufenden Gerinnungsprozess festgestellt ha-

ben und ist der Meinung, dass bei der ererbten Haemophilie ausser dem Thrombokinasemangel noch die Wirkung des vermehrten Antithrombins die Blutgerinnung aufhalte. Seine Hypothesen dürfen heute als einwandfrei widerlegt betrachtet werden.

Bereits im Abschnitt über biologische Vererbung bei der Bluterkrankheit ist die Frage berührt worden, ob es eine weibliche Haemophilie gebe oder nicht. Bauer verneint sie auf Grund seiner vererbungstheoretischen Ergebnisse. Ihm schliessen sich fast alle Autoren auf diesem Gebiet an. Des ungeachtet hat da und dort immer wieder einmal ein Forscher das Vorkommen der weiblichen Haemophilie behauptet und zum Beweis mit mehr oder weniger angeblich einwandfreien Fällen aufgewartet. Doch meist vermochten diese kritischer Nachprüfung als Beispiel echter Haemophilie nicht standzuhalten; die genannten Autoren hatten nämlich fälschlicherweise ihre Diagnose kurzer Hand einzig und allein auf das Symptom einer verstärkten Blutungsneigung gestützt. Nach allem, was wir bis jetzt über die echte Haemophilie erfahren haben, dürfte eine Frau, die wirklich mit dieser Krankheit behaftet sein sollte, doch wohl kaum in der Lage sein, die periodischen Menstruationsblutungen, geschweige denn die Blutungen bei einer Geburt zu überstehen. Gewiss ereignen sich mitunter äusserst heftige und verlängerte Menorrhagien, bei welchen die Patientin sich fast ganz ausblutet; doch lässt sich hier leicht eine Heilung erzielen, entweder durch Seruminjektion oder Curettement. Diese therapeutische Beeinflussung zeigt, dass es sich um echte Haemophilie nicht handeln kann. Bemerkenswerterweise stammen die von den Forschern als haemophil bezeichneten Frauen nicht aus den bekannten typischen Bluterfamilien, sondern sind vielmehr ausnahmslos der sporadischen Gruppe zuzurechnen. Von den Frauen aus Bluterfamilien dagegen ist allgemein bekannt, dass Blutungen bei Menstruationen und Geburten völlig normal verlaufen.

Nach all diesen Beweisführungen darf man ruhig die Behauptung wagen, dass es eine weibliche Haemophilie

nicht gibt. In letzter Zeit wurden Untersuchungen an nicht manifest kranken Personen der Bluterstammbäume, besonders an Konduktoren, darüber angestellt, ob sie nicht doch etwa, da letztere die Haemophilie weiter vererben, irgend welche Merkmale, wenn auch nur in rudimentärer Form, aufzuweisen hätten. Im grossen und ganzen vermochten die betreffenden Autoren keine von der Norm abweichende und auf Haemophilie hindeutende Symtome aufzufinden.

Schon Eingangs dieser Abhandlung wurde erwähnt, dass für die Stellung der Diagnose: Haemophilie die dort angeführten 4 Hauptmerkmale (nach Opitz) genügen. Ausserdem bieten uns die haematologischen Untersuchungsmethoden die Möglichkeit, die echte Haemophilie absolut sicher zu diagnostizieren. Die Hauptschwierigkeiten in differential-diagnostischer Hinsicht bereiten diejenigen Erkrankungen, die klinisch Erscheinungen zeigen, wie sie der Haemophilie eigentümlich sind, während in Wirklichkeit die in Frage kommende Blutgerinnungsstörung auf einem Mangel an Calcium oder Fibrinogen beruht. Es handelt sich hier um die sehr seltene sog. Fibrinogenaemie, die sich gelegentlich durch erhöhte Blutungsbereitschaft manifestiert. Eine der Haemophilie ebenfalls sehr ähnliche Krankheit ist die Thrombopenie, die von jener durch einige Symtome leicht zu scheiden ist: bei der Thrombopenie finden sich petechiale Hautblutungen, des weiteren eine starke Verminderung der Blutblättchen, eine verlängerte Blutungszeit und ein positiver Ausfall des Rumpel-Leede'schen Stauungsversuches. Sehr selten sind Gelenkblutungen. Ferner wird von dieser haemorrhagischen Diathese fast ausschliesslich das weibliche Geschlecht befallen. Typisches Unterscheidungsmerkmal der Werlof'schen Krankheit ist die nur ganz mangelhafte Retraktion des Blutkuchens, die beim haemophilen Blut, wenn die Gerinnung einmal eingetreten ist, ganz normal verläuft. Bei Säuglingen mit Blutungsneigung ist es angebracht, irgend welche Infektionen oder Lues congenita differential-diagnostisch in Erwägung zu ziehen, da besonders letztere in

der schweren Form, eine starke Gerinnungsstörung bewirken kann. Ausser der scorbutischen Diathese, deren Diagnose sich meist schon aus einer dieser Krankheit typischen Ernährungsanamnese ergibt, seien noch die Fälle erwähnt, bei denen die abnorme Blutungsneigung auf innersekretorische Störungen und zwar besonders auf Funktionsanomalien der Schilddrüsen zurückzuführen ist. Die Neigung zur Blutgerinnungsverzögerung beruht in diesen Fällen, wie Fonio meint, wahrscheinlich auf Hyperthyreoidismus; dafür spricht u. a., dass bei Myxödem und Kretinismus, also bei Hypothyreoidismus keine Blutungsneigung anzutreffen ist. In der Literatur sind ausserdem einige Fälle bekannt, deren Blutgerinnungszeit im Anschluss an Strumektomie überraschenderweise auf die Norm zurückging.

Einige Autoren führen vereinzelte Fälle mit vollkommen atypischem Krankheitsverlauf an, bei denen man sich nicht recht für Haemophilie oder Thrombopenie entscheiden könnte. Sie verirren sich, aus einer gewissen Verlegenheit heraus, zu der Annahme, dass es sich in diesen Ausnahmefällen um eine Kombination der beiden Krankheitsbilder handeln müsse. Das Vorkommen der zur Erörterung stehenden Erscheinung nicht etwa bei hereditären, sondern ausschliesslich bei sporadischen „Blutern", zudem meistens bei Frauen, mahnt zu grösster Vorsicht. Genauere Untersuchung des Blutgerinnungsvorganges wird wohl immer eine waschechte Thrombopenie zu Tage fördern, die allerdings durch geringfügige Abweichungen von deren typischem Bilde differiert. Wer sich durch derlei winzige atypische Besonderheiten in der Diagnosestellung irreführen lässt, verrät schliesslich die gleiche Kurzsichtigkeit wie jene, die etwa, vorurteilsbefangen, bestreiten möchten, dass es gelegentlich bei echter Haemophilie nicht auch einmal von der Norm abweichende Symptome gebe. Man hüte sich also — wie Morawitz eindringlich warnt — die scharf umrissenen und in kausaler und formaler Genese grundverschiedenen Krankheitsbilder zu vermengen!

Zum Schlusse einiges über die Therapie der Haemophilie. Bis vor kurzem verfügte man über kein aetiologisch voll wirksames Heilmittel; was zu Gebote stand, waren lediglich einige Methoden, durch deren Anwendung es manchmal gelang, profuse Blutungen haemophiler Individuen zu bekämpfen. Die Zahl der bisher versuchten Mittel ist ziemlich ansehnlich, den gewünschten Dauererfolg zu erzielen, ist niemals geglückt. Wurde da oder dort einmal ein blutender Bluter mit irgend welcher Verletzung in die Klinik eingeliefert, so versuchte man möglicherweise durch Tamponade oder Kauterisation den Stillstand der Blutung zu erzwingen. Wo es allenfalls gelang, setzte die Blutung entweder beim Entfernen des Tampons oder bei Ablösung des Wundschorfes meist von neuem ein.

Eine weitere Behandlungsart der lokalen haemophilen Blutstillung war die Anwendung von Tampons, die mit frischem menschlichen oder auch tierischem Serum getränkt waren. Ferner suchte man mit Hilfe von Gewebsextrakten der blutenden Stelle die Thrombokinase zu applizieren und so eine Blutstillung zu bewerkstelligen. Die bekanntesten Präparate sind der von Schloessmann empfohlene Strumapressaft, das Coagulen, das F o n i o aus tierischen Blutblättchen herstellte, und das von F i s c h l aus Tierlunge gewonnene Clauden.

Es ist tatsächlich sehr oft gelungen, mit diesen Präparaten eine momentane Blutstillung zu erreichen. Neben der Lokalbehandlung erprobte man auch Mittel, die, entweder peroral oder intramuskulär oder intravenös verabreicht, eine gerinnungsbeschleunigende Wirkung und eine Dichtung der Gefässwände zur Folge haben sollten. Derlei Präparate, die sich jedoch als gänzliche Versager herausgestellt haben, waren Calcium und Gelatine. Eine häufig diskutierte Behandlungsmethode war die Anwendung von Serum, das entweder subkutan oder intravenös injiziert wurde. Diese Art der Behandlung wurde hauptsächlich von französischer Seite propagiert. W e i l vertritt die Ansicht, dass sich sogar das überall erhältliche Diphtherieserum für den genannten Zweck bestens eigne. Er hält eine einmali-

ge subkutane Injektion von 20 bis 30 ccm für hinreichend, um eine haemophile Blutung zum Stillstand zu bringen. Schliesslich versteigt er sich sogar zu der Behauptung, dass er mit seiner Serumbehandlung Dauererfolge erzielt habe. Schloessmann wies ihm seinen Irrtum nach. Das Serum soll dem Blut eine erhöhte Gerinnungsfähigkeit verleihen. Da Schloessmann bei dem Serum diese Eigenschaft nicht vorfand, versuchte er es mit Einspritzungen von Coagulen und Clauden in geringprozentiger Lösung, nachdem diese Präparate bei Versuchen in vitro durch eine enorme Gerinnungsbeschleunigung aufgefallen waren. Man sah jedoch von einer Verwendung dieser Gewebsextrakte ab, weil sie trotz vorsichtiger Dosierung so intensiv wirkten, dass eine erhöhte Thrombosengefahr drohte.

Stephan u. Woehlisch wollen bei leichteren Fällen nach Milzbestrahlung Erfolge wahrgenommen haben. Sahli hat ab und zu kleine Aderlässe empfohlen mit dem Hinweis, dass dadurch mehr Gewebssäfte und mithin auch die Trombokinase in die Blutbahn einströmten.

Alle diese Mittel sind nicht im Stande gewesen, eine befriedigende Wirkung zu erbringen, dagegen war in lebensbedrohlichen Fällen bisher noch immer die Bluttransfusion das Mittel der Wahl. Die Ansicht, dass sich das Blut von Angehörigen haemophiler Familien als Spender nicht besonders gut eigne, ist irrig. Erhebliche Verkürzung der Gerinnungszeit konnte man auch durch Injektion von Citratblut bekommen.

Neuerdings gelang es Llopis-Madrid ein Präparat zu finden, das glänzende therapeutische Erfolge bei echter Haemophilie aufzuweisen hat. Es ist eine Kombination der pflanzlichen Vitamine A, B, C und D, welchen ausserdem noch Calciumphosphat, Milchzucker und geröstetes Mehl beigemengt ist. Es führt den Patentnamen „Nateina“ und ist in Form gelbbrauner Tabletten, die in Glasröhren zu 10 bis 12 Stück verpackt sind, im Handel. Da die Tabletten an der Luft schnell dunkel werden und an Wirkung verlieren, werden sie nur in diesen kleinen Packungen abgegeben, die zudem noch mit paraffiniertem Korkverschluß

abgedichtet sind. Aus Spanien sowohl als auch von deutschen Universitätskliniken liegen zahlreiche Berichte über gute Erfahrungen vor, die man mit Nateina gemacht hat.

An der Heidelberger chirurgischen Universitäts-Klinik wurde im Dezember 1928 ein schwerer Fall von Haemophilie ebenfalls erfolgreich mit Nateina behandelt. Der Fall verdient umsomehr Interesse als es trotz eines schweren operativen Eingriffs glückte, der haemophilen Blutung Herr zu werden und den Patienten vom sicheren Verblutungstod zu retten. Dieser Fall ist von Traum, Assistent der Klinik, in der deutschen Zeitschrift für Chirurgie veröffentlicht worden. Wir entnehmen seiner Abhandlung folgende Krankengeschichte:

„29jähriger Schuster, G. R., von seinem Hausarzte mit der Diagnose: Appendicitis überwiesen, mit dem Bemerken, dass er Haemophiler sei.

Die Familienanamnese ergab auch, dass R. einer bekannten Bluterfamilie entstammte. Sein Urgrossvater mütterlicherseits war Bluter und ein Bruder seiner Mutter habe sich verblutet; desgleichen seien zwei Vettern und sein Bruder (im 7. Lebensjahr) an Haemophilie gestorben.

Er selbst ist der einzige noch lebende männliche Nachkomme unter 7 Kindern. Die Mutter berichtet von ihm, dass er ein schwächliches Kind gewesen sei und erst mit 3 Jahren laufen gelernt habe. Wenn er gefallen sei oder sich irgend wie gestossen habe, seien jedesmal ausgedehnte blutunterlaufene Stellen entstanden. Die Zahnung habe er ohne Komplikation überstanden; aber Schnitt- oder Stichverletzungen hätten oft nach 8 Tagen noch so stark geblutet, als ob es eben erst geschehen wäre. Gelegentlich eines ausgedehnten Blutergusses im rechten Kniegelenk in seinem 5. Lebensjahr, der sich an einen leichten Fall aufs Knie anschloss, habe man sie als Mutter zum ersten Mal über die Haemophilie aufgeklärt. Trotzdem dann dem Jungen eine besondere Fürsorge zuteil geworden sei, habe man nicht verhindern können, dass sich auch in der Folgezeit im Anschluss an geringfügige Traumen noch Blutergüsse in den Knie- und den sonstigen Gelenken gebildet hätten.

Bei der am 30. 11. 1928 erfolgten Aufnahme in die Klinik gab er uns an, vor 2 Tagen plötzlich mit heftigen Schmerzen in der rechten Unterbauchgegend erkrankt zu sein. Am nächsten Tage sei Uebelsein und Erbrechen hinzugekommen, so dass sich der behandelnde Arzt entschloss, ihn uns zu überweisen.

Der kleine, mit einer starken Kyphoskoliose behaftete, in ziemlich reduziertem Ernährungs- und Kräftezustand befindliche Patient liess schon bei äusserer Betrachtung an den Armen und Beinen zahlreiche ausgedehnte Haematome erkennen. Ellenbogen- und Kniegelenke waren dick mit Watte verpackt. Es war bei fast allen Gelenken zu einer mehr oder minder starken Beugekontraktur gekommen, mit den auch röntgenologisch als typisch nachweisbaren Veränderungen.

Kopf, Hals und Brustorgane sonst o. B.

Leib im ganzen mässig gespannt. Man fühlte eine ausgedehnte druckempfindliche Resistenz, die sich von der rechten Nierengegend bis fast zur Mitte des Unterbauches ausdehnte. 15,000 Leukocyten. Eine retroperitoneale Massenblutung wurde angenommen. Mit Rücksicht auf die Haemophilie, und da die Allgemeinerscheinungen noch ein Zuwarten gestatteten, zogen wir zunächst vor, den Patienten weiter zu beobachten und durch eine Bluttransfusion von 400 ccm den Allgemeinzustand und die Gerinnungsverzögerung des Blutes zu verbessern. Im Laufe des folgenden Tages kamen so schwere peritoneale Reizerscheinungen (Erbrechen, Stuhl- und Windverhaltung sowie Auftreibung des Leibes) hinzu, dass wir uns zu einer Operation entschlossen. Nach Eingehen vom Pararektalschnitt aus kam man in ein über kindskopfgrosses vom rechten Nierenlager ausgehendes Haemotom, welches das Peritoneum weit nach medial abgeschoben hatte. Die Blutgerinnsel wurden ausgeräumt und, nachdem eine blutende Stelle nicht gefunden werden konnte, ein Mikulicz-Tampon aus Stryphnongaze eingelegt.

Unmittelbar nach der Operation verschlechterte sich der Zustand des Patienten rapid. Es blutete langsam, aber

stetig nach. Wir entschlossen uns daher am 2. 12. zu einer zweiten Transfusion von 500 ccm gruppengleichen Blutes (von der Schwester). Auf diese Transfusion erholte sich Patient sichtlich.

Inzwischen war es uns gelungen, Nateina (Llopis-Madrid) zu bekommen.

Wir sind entsprechend der Vorschrift der Hersteller vorgegangen und haben anfangs täglich 20 Tabletten, über den Tag verteilt, gegeben. In den ersten 14 Tagen nach der Verabreichung schienen uns die Blutungen aus der Operationswunde nicht nachzulassen. Ja, es kam sogar vom 10. 12. bis 14. 12. zu Zahnfleischblutungen. Wir haben uns deshalb — da auch vorübergehende Erhöhung der Tablettenzahl keine wesentliche Besserung brachte — am 11. 12. zu einer Transfusion von 700 ccm Blut eines Universalspenders entschlossen. Gegen Ende Dezember 1928 war dann ein deutliches Nachlassen der Blutung zu erkennen, so dass wir an die successive Entfernung des Tampons gehen konnten, die auch ohne ernstliche Nachblutung gelang.

Seit 2. 1. 1929 haben wir die Tagesdosis der Nateinatabletten auf 10 reduziert. Patient erholte sich zusehends und nahm an Gewicht zu. Da sich die Operationswunde dann auch rasch schloss, konnten wir R. am 14. 1. 1929 zum ersten Mal aufstehen lassen und am 24. 1. 1929 geheilt nach Hause entlassen."

Auf unsere Nachfrage vom 9. 11. 1929 gibt Patient an, er habe nach der Operation ab und zu, soweit es seine finanzielle Lage gestattete, Nateina eingenommen. Es sei während dieser Zeit nicht mehr zu heftigen Gelenkergüssen und Haematomen gekommen. Die letzten Tabletten nahm er Ende Juni 1929; jetzt vor einer Woche hatte er in der Gegend des grossen linken Molaren eine Zahnfleischblutung. Er nahm sofort Nateina, worauf die Blutung innerhalb weniger Tage zum Stillstand kam. Patient sieht sehr gut aus und fühlt sich wohl.

Kurze Zeit vorher erschien im Zentralblatt für Chirurgie eine Veröffentlichung von Schrader aus der Orthopä-

dischen Klinik Heidelberg über eine gelungene Zahnextraktion bei einem Bluter nach Nateinabehandlung.

Weiterhin berichtete Niekau-Tübingen über Nateinabehandlung, vorgenommen an zwei Brüdern, die nach Anamnese und Befund mit echter Haemophilie schwerster Form behaftet sind. Sie standen während 10 Monaten dauernd in seiner Beobachtung. Während dieser Zeit wurden natürlich auch klinische Untersuchungen vorgenommen, um die Wirkung von Nateina zu kontrollieren. Die Zahl der Erythrocyten stieg zur Norm an; ebenso näherte sich der Haemoglobingehalt des Blutes den normalen Werten. Die Leukocyten wiesen, ausser einer leichten Zunahme der eosinophilen Zellen und der Lymphocyten während der fortschreitenden Besserung keine Veränderung auf. Gelegentlich will Niekau eine Verkürzung der Gerinnungszeit bemerkt haben, doch seien die Relutate speziell bei diesen Versuchsergebnissen während der 10 Monate grossen Schwankungen unterworfen gewesen. Bei beiden Fällen stieg die Untertemperatur, die vor der Nateinabehandlung als lästiges Krankheitssymptom auftrat, wieder zum Normalwert an. Beide Patienten gaben auch an, seit Einnahme des Präparates ein angenehmes Wärmegefühl im ganzen Körper zu verspüren. Niekau zieht aus seinen Erfahrungen die Schlussfolgerung, dass der Angriffspunkt des Präparates Nateina weniger in einer merklichen Verkürzung der Gerinnungszeit zu suchen sei, als vielmehr in einer gefässdichtenden Wirkung. Während Schrader die Niekau'sche Ansicht uneingeschränkt teilt, erkennt Traum wohl eine günstige Wirkung von Nateina an, lässt aber die Frage, wo der Angriffspunkt der Wirkung liege, offen. Uebrigens hat Traum — hier differiert seine Beobachtung von denen Niekau's und Schrader's — nach Nateinaverabreichung eine Verlängerung der Gerinnungszeit festgestellt. Trotzdem kam die Blutung in seinem Fall zum Stillstand.

Letzthin hat Morawitz empfohlen, dem haemophilen Patienten während der Behandlung mit Nateina obendrein

in Abständen von 3—4 Wochen Pferdeserum einzuspritzen.

Zusammenfassend lässt sich wohl sagen, dass Nateina die Haemophilie recht befriedigend zu beeinflussen vermag. Das Präparat verdient umso mehr unsere Aufmerksamkeit, als es das erste Mittel ist, das uns aus der bisherigen Hilflosigkeit gegenüber dem unheimlichen und, wie es immer scheinen wollte, kaum entrinnbaren Verhängnis des Erbübels Haemophilie zu befreien verspricht und in dem vor allem unseren Chirurgen ein Mittel in die Hand gegeben ist, das sie mit Ruhe dem glücklichen Ausgang jedes operativen Eingriffes bei Haemophilie entgegensehen lässt.

Die Zukunft wird es lehren müssen, ob Nateina die Hoffnungen, die wir auf dieses Mittel gesetzt haben, erfüllt.

Bauer, K. H.: Dt. Z. f. Chir. Bd. 176 S. 150.
„ & Wehefritz: Arch. f. Gyn. 1924 Bd. 21.
Bollay: Dt. Z. f. Chir. 1920 Bd. 152.
Fonio: Arch. f. klin. Chir. 1928 Bd. 152.
Freud: Münc. med. Wo. 1928 S. 848.
Herzfeld & Klinger: Biochem. Z. 1917 Bd. 82.
Hinz: Arch. f. klin. Chir. 1924 Bd. 132.
Klinger: Z. f. klin. Med. 1918 Bd. 85 S. 335.
Klug: Dt. Z. f. Chir. 1927.
Kubany: Klin. Wo. 1927 S. 1517.
Laewen: Dt. Z. f. Chir. 1913 Bd. 113.
Landsberg: Biochem. Z. 1913 Bd. 50 S. 246
Lenz: Dt. Z. f. Chir. 1926.
Linser: Brun's Beitr. 1896 Bd. 17 S. 108.
Lossen: Dt. Z. f. Chir. Bd. 128.
Morawitz & Lossen: Ztrbl. f. inn. Med. 1908 Nr. 19.
„ „ Dt. Arch. f. klin. Med. 1908 Bd. 94 S. 110.
Niekau: Klin. Wo. 1928 S. 590.
„ ebenda 1929 S. 286.
Opitz: Ergebn. d. inn. Med.u. Kinderheilkd. Bd. 29. 1926.
„ & Zweig: Jahrb. f. Kinderheilkd. 1925 Bd. 107, S. 155
Sahli: Z. f. klin. Med. 1905 Bd. 56 S. 264.
„ Arch. für klin. Med. 1910 Bd. 99 S. 518.
Schloessmann: Brun's Beitr. 1912 Bd. 79 S. 477.
Schrader: Ztrbl. f. Chir. 1929 S. 271.
Siemens: Arch. f. Gyn. 1925 Bd. 124.
Sohn: Dt. Z. f. Chir. 1921 Bd. 164.
Stempel: Ztrbl. f. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. 1900 Bd. 3.
Traum: Dt. Z. f. Chir. 1929.
v. d. Velden: Dt. Arch. f. klin. Med. 1914Bd. 114.
Woehlisch: Münch. med. Wo. 1921Nr. 30 und Nr. 43.
Wohlwill: Ztrbl. f. Chir. 1928 Nr. 13.

## Lebenslauf.

Am 29. September 1905 wurde ich in Rohrbach bei Landau (Pfalz) geboren. Daselbst besuchte ich von Ostern 1912 ab die Volksschule. Am 1. September1916 trat ich in das humanistische Gymnasium zu Landau über und absolvierte am 1. April 1925. Mein Medizinstudium begann ich am 1. Mai 1925 zu Heidelberg, wo ich 5 Semester blieb und am 27. Oktober 1927 mein Physikum bestand. Von meinen klinischen Semestern verbrachte ich das erste noch in Heidelberg, dann je ein Semester in Kiel und Düsseldorf. Seit 1. Mai 1929 bin ich wieder in Heidelberg immatrikuliert, wo ich auch im Frühjahr 1930 mein Staatsexamen abzulegen gedenke.